

食品安全委員会添加物専門調査会

第 69 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 3 月 23 日 (月) 15:10～17:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) フルジオキソニルに係る食品健康影響評価について
- (2) 6-メチルキノリンに係る食品健康影響評価について
- (3) 添加物の安全性評価指針の作成について
- (4) その他

4. 出席者

(添加物専門調査会専門委員)

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、
江馬専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、林専門委員、三森専門委員、
山添専門委員

(農薬専門調査会専門委員)

納屋専門委員

(専門参考人)

池専門参考人、澤田専門参考人、森田専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、角井課長補佐、
大竹係長

5. 配布資料

- 資料 1 - 1 フルジオキソニル補足資料
- 資料 1 - 2 農薬・添加物評価書 フルジオキソニル（案）
- 資料 2 - 1 6-メチルキノリンの概要
- 資料 2 - 2 添加物評価書 6-メチルキノリン（案）
- 資料 2 - 3 追加関連論文（6-メチルキノリン）
- 資料 3 添加物の安全性評価指針の骨子案（抜粋）

6. 議事内容

○福島座長 それでは、ただいまから第 69 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、11 名の専門委員に御出席いただいております。

それから、石塚先生と林先生、両委員は 4 時ごろに、1 時間ないですが、退席されるのであります。

本日は、専門参考人として森田明美先生に出席していただいております。

群馬大学大学院医学系研究科教授の池康嘉先生に御出席していただいております。

今日はまだお見えになっておりませんが、国立医薬品食品衛生研究所の機能生化学部長の澤田純一先生、産業技術総合研究所の納屋聖人先生にも御出席していただくことになっております。

久保田、中島、吉池の 3 専門委員は御都合により欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からも委員の先生方に出席していただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「第 69 回食品安全委員会添加物専門調査会議事次第」を配付しております。御覧ください。

まず、事務局から資料の確認をしていただきます。お願いします。

○角井課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

資料 1 - 1 「フルジオキソニルの食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」。

資料 1 - 2 「農薬・添加物評価書 フルジオキソニル（案）」でございます。

資料 2 - 1 「6-メチルキノリンの概要」。厚生労働省提出資料。

資料 2 - 2 「添加物評価書 6-メチルキノリン（案）」。

資料 2 - 3 「追加関連論文（6-メチルキノリン）」。

資料 3 「添加物の安全性評価指針の骨子案（抜粋）」。

以上でございます。

なお、以上申し上げました資料の添付資料が先生方のお手元にございますけれども、これらは大部になりますことから、傍聴の方にはお配りしておりません。公表資料につきましては、調査会終了後事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方は、この会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

以上でございます。

○福島座長 よろしいですか。それでは、早速議題の1に入らせていただきます。

フルジオキシニルです。事務局から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料1-1と資料1-2が関係資料でございます。

前回の専門調査会におきまして、この剤が添加物として摂取された場合における薬剤耐性の問題は生じないのか議論しておくべきであるとされました。

福島座長ほか、専門調査会の先生方と相談させていただきまして、事業者に対して指示を出しましたところ、返ってきました回答が資料1-1のとおりでございます。

そして、本日、専門参考人としてお越しいただいております池先生に御助言を仰ぎながら評価書（案）に追記する文案を用意させていただいております。

資料1-2の29ページを御覧いただきたいと思っております。

論点は3点ございまして、1点目が18行目に（1）とありますけれども、真菌以外の微生物（細菌等）に対する作用についてでございます。

構造が類似するピロールニトリンという外用の水虫に使う薬があるんですけれども、これについて細菌への作用が非常に弱いという知見がある。フルジオキシニルそのものについても各種動物を用いた反復投与毒性試験において、腸内細菌叢に影響を与えたことを示唆するような知見は得られていないということで、本剤に耐性を獲得した細菌が選択されて保健衛生上の危害を生じるおそれはないものとする、とされております。

2点目の（2）真菌に対する作用でございます。ヒトの体内において、本剤の暴露を継続的に受けて、仮に耐性を獲得した真菌が出ることを想定いたしますと、問題となるのは、内因性の深在性真菌症を引き起こす真菌、すなわち *Candida Albicans* であろうと考えられます。

本剤の体内動態データと *Candida* への活性に関する既存知見から C_{max}/MIC は一般に抗真菌治療の目安とされるオーダーを大幅に下回るであろうと推定されました。

さらに、本剤の抗真菌作用の主たる作用機序とされるキナーゼ阻害につきましましては、ヒトの深在性真菌症の治療に用いられる既存の医薬品の作用機序にはございません。

それから、ヒト用の深在性真菌症治療薬については、現在、複数の異なる作用機序を持

つものが利用可能となっているというところでございます。

そういったことを踏まえまして、ヒトがフルジオキソニルを継続的に経口摂取することによって耐性真菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるという可能性は想定し難いとしております。

最後の「(3) 耐性の伝達について」でございます。

基本的に、結論からしますと、細菌間に見られるような耐性の接合伝達というものは、真菌間では現在までのところ報告はないということでございます。

ちょっと補足で池先生からこれを読み上げてくださいということで、メモを先ほどいただいたのですけれども、それを今、読み上げます。

(3) の点につきまして、細菌間に見られるような薬剤耐性の接合伝達については、プラスミドや転移遺伝子等により、ある薬剤（抗菌剤）に対する特異的耐性遺伝子が同種及び異種菌間で菌と菌の接合により伝達されることが一般的である。真菌においては、無性、有性生殖により子孫に遺伝形質が遺伝していくことはあっても、細菌のように薬剤耐性遺伝子が特異的に接合伝達することは報告されていないということでございます。

以上、説明です。よろしく申し上げます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、これから審議に入りたいと思います。

このフルジオキソニルに関しましては、今、事務局から説明していただきましたが、耐性菌の問題、そこについてであります。

このことに関しまして、今日、お忙しい中、池先生に来ていただいております。池先生、どうもありがとうございます。

これから、池先生にコメントをお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○池専門参考人 1つは、この物質で1つ耐性として問題になるのは、ヒトに病気を起こす真菌症に対する抗真菌薬は、大きく4種類知られております。それらはポリエン系、ピリミジン系、アゾール系、キャンディン系です。作用機序は、それぞれ細胞膜のエルゴステロールに結合することによる細胞膜障害、異常RNA生成とDNA合成阻害、細胞膜のエルゴステロール合成阻害、細胞壁のβ-グルカン合成阻害です。それぞれの薬剤に対する耐性機序は、ポリエン親和性の低いステロールの蓋積、薬剤の取り込み又は薬剤を用いた核酸合成過程の酵素の変異による欠損または機能低下、薬剤の標的酵素の突然変異による薬剤との親和性の低下または酵素の過剰発現等、薬剤の標的酵素の親和性低下等、が報告されています。いずれも真菌の遺伝子の突然変異により耐性化するもので、特異的な耐性遺伝子によるものではありません。一方、フルジオキソニルの作用機序は、真菌細胞膜の

物質透過機能、特にアミノ酸の細胞内取り込みを阻害すると考えられています。これはヒトに対する抗真菌剤とは作用機序が異なります。この薬剤に対する耐性真菌、又はその機序が解っていないようですが、もし耐性の真菌が存在した場合、一つの可能性として作用機序から突然変異による物質の透過亢進が推測されます。

このことから、フルジオキソニルと抗人真菌剤の耐性機序は異なると考えられます。そして、それぞれの耐性が交差耐性を示すことはないと考えます。ですから、もしフルジオキソニルの耐性があっても、現在のヒトに対する抗真菌薬に対する影響はないであろうと考えられます。

これ以外に問題になっている真菌薬に対する耐性に関しまして、ヒトに対するある抗真菌薬を長期にヒトに対して予防投与していた場合、各種の抗真菌薬が効かなくなるような突然変異の株が選択されることが報告されています。

例えばヒトに対するアゾール系の薬を予防投与として長期に投与していた場合に、アゾール系の耐性真菌が同時に他の抗真菌剤に耐性をもつことがあります。それはある種の遺伝子が発現するような変異が起き、結果、その遺伝子の発現により抗真菌薬を排出するポンプが活性化され耐性になるとされています。

しかしながら、そういった耐性は、ヒトに対する抗真菌薬を長期に予防投与したときに、影響が出るとされています。フルジオキソニルについては、そのような使用方法はないと考えます。

資料にもありますが、この薬の突然変異原性につきましても、変異誘導頻度は相当低いと考えます。

接合伝達に関しましては、今、事務局が言われた形で修正していただければよいかと思えます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。この記載、それから池先生から、今、コメントをいただきましたが、御質問はございますか。

どうぞ。

○廣瀬委員 根本的なところで、1つ質問があるのですけれども、今まで農薬では、薬剤耐性菌については何も評価を行っていないのです。これは、おそらく農薬の場合には、農産物に散布して、その結果、耐性菌ができて、その耐性菌をヒトが食品を介して摂取するということは、まず想定していませんし、その可能性も非常に低いと考えられますので、そういう薬剤耐性菌の検討は行っていないのだろうと思うのですけれども、ここで農薬と

して使われているフルジオキシニルについて、耐性菌の記載をすると、今後、すべての抗菌性の農薬について、同じような検討をしていかなければいけないのかという疑問が生じてきますので、この記載は、フルジオキシニルだけにするのか、あるいは今後農薬にも広げていくのか、その辺の見解をお伺いしたいところなのです。

○福島座長 それは、事務局にですか。

○廣瀬委員 事務局でも座長でも構いません。

○福島座長 我々は、今回、ポストハーベストとしての対応で議論してきたのです。ですから、あくまで食品添加物として耐性菌の問題が提起されて議論してきたということですので、その書きぶりをどうこうするかということと言われても、この食品添加物の専門調査会としては、やはり何らかの記載ということが必要だと思います。

したがって、農薬の方ということになりますと、一般論として、我々としては、ポストハーベストとして農薬で来たものに対し、それが食品添加物として一方では議論する必要があるからしているだけであって、どうするかということについては、これは親委員会の方で検討していただくということになると思うのです。

ただ、申し上げたいのは、そういう特殊な例についてはやはり記載するという形だと思います。

○廣瀬委員 特殊な例というのは、ポストハーベストという意味になるのですか。

○福島座長 そうなことです。少なくとも食品添加物として、農薬であり、さらに食品添加物として審議する場合だと思います。それでさらに必要な場合です。そこら辺は、むしろ廣瀬先生、きちんと整合を取ってもらいたいと思います。

○廣瀬委員 フルジオキシニルが農薬、添加物の評価書ということになると、農薬専門調査会の方では、こんなことまで書かないといけないというような意見が出てくると思いますので、その辺を少し心配しております。その辺については、また、親委員会の方、あるいは事務局とも相談してやりたいと思います。

どうぞ。

○池専門参考人 私が先ほどお話ししましたことは、フルジオキシニルが抗真菌薬ですので、フルジオキシニルの使用によって、人の抗真菌薬に対して耐性の面から影響を及ぼす可能性についてお話しいたしました。

今、ヒトの真菌症が非常に深刻な問題で、しかも有効な抗真菌剤が少ないというのも現状でございますので、人真菌剤と種類は異なりますが、抗真菌剤を農薬に使ったときに、ヒトの抗真菌剤の効果に対して影響を与えるかどうかといった検証と記載は非常に大事で

はないかと思えます。

もう一つは、フルジオキソニルがヒトの細菌の耐性に影響を与えるかということになりますと、多分相当の確率で影響を与えないと考えます。自然法則に反しない限り自然界での事案に絶対ないとは言えませんが、抗真菌薬の作用機序からいっても、現存するヒトに病気を起こす細菌の薬剤耐性には影響はないであろうということは言えると思えます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。ということですが、食品添加物の調査会としては、やはり記載する必要がある。また、そういう問題が提起されておりますので、そのところは、またこれで農薬の方の専門調査会はどうかということになりますと、事務局の方、私座長との間で話し合うということになると思えますが、今回はここでは書き込んでいくという形にしたいと思えます。

それで、内容、それから 29、30 ページに関しまして、書きぶりはよろしいですか。

池先生、この書き方についてどうでしょうか。

○池専門参考人 よろしいかと思えます。

○福島座長 よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、このような記載にさせていただきます。

あとは、全部済んでおります。それで、フルジオキソニルにおいて審議を行った結果について、これから行きたいと思えます。

その前に、ときどき 8 ページとか 9 ページ、マイナーな変更がなされておりますが、これはよろしいですね。全体を見ていただきたいと思えます。

32 ページについては、また後でやりたいと思えます。32 ページの 6 行目まで、そこについて何か御意見はございますか、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうしますと、これから添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思えます。

フルジオキソニルについて、審議を行った結果、ADI を設定できるということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。ADI の設定が可ということになりますと、あとは ADI をいくつにするのかということであります。農薬専門調査会の方では、イヌの 1 年間

慢性毒性試験の結果を基に決めております。私どもの専門調査会も同様、イヌの1年間慢性毒性試験の結果でADIを決めるということになっていたと思いますけれども、確認したいと思います。それでよかったですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと、フルジオキソニルのADIを0.33 mg/kg体重/日と設定しますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうしますと、それで決定し、評価結果(案)の作成に入りたいと思いますが、それに当たって、31ページを見ていただきますか。31ページの食品健康影響評価のところ、下から3行目「以上より、食品安全委員会農薬専門調査会」となっておりますが、そこに「及び添加物専門調査会」という言葉を一つ入れたいと思います。

次に、32ページの8行目から10行目に赤で書いてあります。このようなことを追記したいと思いますが、いかがでしょうか。

ちょっと読まさせていただきますと「また、ヒトにおける暴露量及び体内動態も勘案して検討を行った結果、ヒトがフルジオキソニルを継続的に経口摂取することによって耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものとする。」という我々の専門調査会での検討結果を加えたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 どうもありがとうございます。そうしましたら、これまでの結果を添加物専門調査会の審議結果という形にするとともに、農薬専門調査会と適宜調整しまして、食品安全委員会に報告することにしたいと思います。

その調整に当たりましては、マイナーな修正等については、私、座長に御一任いただければと思います。農薬専門調査会の座長の先生ともディスカッションをしたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。それでは、今後の進め方について、事務局から説明してもらいます。

○角井課長補佐 先生方には、評価の報告書(案)ができ次第、その確認をお願いいたします。御確認いただいた評価の報告書につきましては、委員会に報告しました後、ホームページ等を通じて広く意見等の募集を行わせていただく予定でございます。いただいた意

見等についての対応は座長と相談させていただきたいと存じます。よろしく申し上げます。
○福島座長 よろしいですか。それでは、池先生、どうもありがとうございました。退席して下さって結構です。どうもありがとうございました。

(池専門参考人退室)

○福島座長 続いて議題の2に入ります。6-メチルキノリンに係る食品健康影響評価についてです。

事務局から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 では、資料2-2、「添加物評価書6-メチルキノリン(案)」を御覧になっていただきたいと思えます。

4ページ、化学名は6-メチルキノリンでございます。構造式は御覧いただきましたとおり、キノリンの誘導体でございます。

評価要請の経緯でございますが、本剤はウイスキーに含まれる成分ということでございます。製造工程におきましての泥炭の煙で乾燥させた麦芽に含まれることになるといわれております。欧米では、さまざまな加工食品に風味を向上させる等のために添加されているとのことでございます。

いわゆる「国際的に汎用されている香料」ということでございまして、厚生労働省から昨年11月21日に評価依頼が来たものでございます。

5ページ、安全性に関する知見の概要でございます。

まず、反復投与毒性でございますが、ラットを用いた、混餌投与による90日間の試験が実施されております。対照群のほかは、雄2.2 mg/kg体重/日、雌2.7 mg/kg体重/日の一用量で試験がなされております。

結果、被験物質投与に関連する変化を認めておりません、ということで、NOAELは本試験での雄の最高用量である2.2 mg/kg体重/日とするとの案でございます。

2番、発がん性でございますが、F344ラットを用いた混餌投与による104週間の試験が実施されております。対照群のほかは0.05%、推定で25 mg/kg体重/日相当の一用量で試験が実施されております。

結果、被験物質投与に関連する腫瘍の発生は認められておりません。国際機関による発がん性の評価は行われておりません。

3番、遺伝毒性につきましては、細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系存在下で軒並み陽性。チャイニーズハムスターの培養細胞株で行った染色体異常試験でも代謝活性化系存在下で陽性でございました。

他方で、初代培養肝細胞を用いた UDS 試験では陰性、*in vivo* の骨髄小核試験でも陰性でございました。それから、1983 年と古いのですけれども、別の単回の腹腔内投与による小核試験でも陰性でございました。

代謝活性化系存在下での染色体異常陽性は、*in vivo* の小核で陽性であること、その他後ほど紹介いたします代謝活性化系存在下での Ames 試験の陽性についての考察も踏まえて、発がん性試験においても被験物質投与に関連した腫瘍の発生が認められていないということも勘案いたしますと、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた、としております。

お手持ちの参考資料の 2-2 というのがあるのですけれども、こちらを御覧いただきたいと思います。

ちょっと英語の資料で恐縮なのですが、欧州の方でもピリジン、ピロール、インドール、キノリン誘導体という独自のグルーピングで香料の評価を実施中でありまして、その 11 ページの中ほどになりますけれども、そのグループの評価の中で 6-メチルキノリンについて評価をしています。6-メチルキノリンについては、小核試験について現行ガイドラインに沿ったデータが必要であるとして、グループ評価では評価できないという旨専門家パネルが結論をしている、ということがございます。

欧州側は、先ほど説明いたしました新しい方の *in vivo* の小核試験のデータをまだ持っておらず、古い小核試験のデータしか持っていないという状況でございまして、その古い方のデータが現行の小核試験のガイドラインに沿って行われていないということで、6-メチルキノリンについては詳細に個別に評価すべきであるということをパネルが言っているという状況でございます。我が方におきましては、厚生労働省がつい最近、最新のガイドラインに基づきまして GLP 下で *in vivo* の小核試験を行っており、その結果陰性であるという結果がありますので、我々の評価には当てはまらないということがございます。欧州におきましても、JECFA と類似のグループ評価を行っておりますが、遺伝子毒性データを詳細に見て、懸念のあるものについては個別に評価をしていくというスタンスであるということを御参考までに情報としてお伝えしたかったわけでございます。

評価書（案）の方に戻らせていただきたいのですが、資料 2-2 の 6 ページの 21 行目でございますが、その他でございます。内分泌かく乱性に関する試験は行われておりません。

24 行目の 5 番、摂取量の推定でございますが、本物質の香料としての年間使用量の全量を PCTT 法に基づきましてやってみますと、米国、それから欧州におきまして、0.01 µg、

4 µg ということでございます。

我が国の推定量もおよそその辺になると考えまして、34行目以降、安全マージンの算出というところでございますけれども、これまで御説明させていただきました NOAEL ですか、摂取量が先ほどの仮定に基づくということでありまして、安全マージンが御覧のようになりかなり大きな数字になりまして、2万8千～千百万という計算結果になるということでございます。

7 ページ、7 番の構造クラスに基づく評価でございます。

構造クラスはⅢということでございます。生体内の代謝経路として考えられておりますのは、アルデヒドオキシダーゼによる側鎖のアルキル基と2位の炭素の酸化、それに引き続く抱合による尿中への排泄等が主な代謝経路と考えられる、ということでございます。

8 ページ、JECFA における評価でございます。JECFA におきましては、2004 年にピリジン、ピロール及びキノリン誘導体というグループで評価をしておりますして、結果、香料としての安全性に問題はないということでございます。

9 番、我が国における評価方法に基づく評価でございますけれども、安全マージンが2万8千ないし千百万ということで、90日間の適切な安全マージンとされています1,000を上回っておりますし、推定摂取量は構造クラスⅢの摂取許容値を下回っているということでございます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。それで、これから審議をしていきますが、発がん性のところのデータ、実は、これは私がファーストネームで出している論文であります。

したがいまして、特に求められない限り、この当該資料についての発言は控えさせていただきますということにいたします。御了解ください。

それでは、審議に入りたいと思います。

まず、最初に4ページの評価対象品目の概要です。これは、久保田先生に見ておいていただいているのですが、今日は欠席です。何か事務局の方にコメントが来ておりますか。

○角井課長補佐 事前にお聞きしておりますして、コメントをいただいております。以下、紹介します。

「内容的には間違っていないことを確認しました。また、いろいろな酒類ではなく、ウイスキーに限定をされ、かつピートの煙成分由来であるということが報告されているという点が、今までのものとは異なり、その旨をこの評価書（案）に書いておくという判断と理解しました。」という旨のコメントをいただいております。

以上でございます。

○福島座長 ほかに何かございますか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうしましたら、次に5ページに行きまして、2の安全性に係る知見の概要であります。ここにつきましては、今回、今井田先生ですか、お願いします。

○今井田専門委員 説明します。ここで採用されているデータ、参考の3というところになるのですが、これは1969年に発表されている論文です。これがサマリーでありまして、3ページで、そのうちの1ページは、42のケミカルをリストアップしてあるものなのです。この物質は42の中の1つの物質として挙がっているということです。

一応、この基になったオリジナルの論文にあたれないかと思ひまして、事務局にお願いして調べていただきましたけれども、それは取れないということでしたので、これだけで評価せざるを得ないかなと思ひます。

通常ですと、反復投与で混餌投与によるということですので、何%投与したかという表記があると思うのですが、ここには何%でやったかというのはなくて、実際の計算した跡と言いますか、2.2 mg/kg 体重/日雄、それから雌の2.7という数字が挙がっているのですが、これが先ほど言いましたリストの中に挙がっている数字であります。それしかないということで、こういう記載になっております。

ですけれども、全体としましては、投与した用量で特に影響が出ていないということで、一応、これのNOAELを取れるのではないかなと思ひます。文章としては、このとおりでございます。以上でございます。

○福島座長 発がん性については。

○今井田専門委員 発がん性の方ですけれども、こちらは先ほど言われましたけれども、1981年に発表されている論文でございます。2年間の発がん性試験が行われております。これで発がん性は認められていないということです。以上でございます。

○福島座長 梅村先生、何かございますか。

○梅村専門委員 特にございません。

○福島座長 まず、反復投与毒性ですけれども、1用量だけの実験結果で何も影響が出ていないと、したがって、最高用量であると言いますか、1用量だけの2.2 mg/kg 体重/日という、これは雄と雌で、おそらく餌の摂取によって数値が違ってきておりますけれども、低い方を取って、2.2 mg/kg と考えるということですが、よろしいですか。

それから、発がん性については、今井田先生、梅村先生のコメントによりますと、この剤による腫瘍の発生は認められていないということです。これもよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしましたら、今度は遺伝毒性に入りたいと思います。

遺伝毒性については、林先生のコメントをいただく前に、事務局の方から説明がありましたら、お願いします。それから林先生はコメントしていただけますか。

○角井課長補佐 遺伝毒性の部分につきましては、座長先生からの事前の御指示によりまして、農薬専門調査会及び化学物質・汚染物質専門調査会で遺伝毒性分野を御担当されております東京薬科大学の太田先生からコメントをいただいております。

お手元の参考資料 2-1 に概要を記載しております。概要を御案内いたしますと、Ames、染色体いずれも代謝活性化系存在下で陽性であると。染色体異常に関しては *in vivo* 小核試験で陰性ということでクリアーできますでしょうと。

Ames では、4-メチル体が最も作用が強いのですが、6-メチル体よりも作用の弱い8-メチル体というのが他方で初代培養肝細胞の UDS 試験で陽性であると。他方6-メチル体は陰性であるということで、これは Ames における代謝活性化系と、UDS 試験での代謝の環境との違いを反映しているためであろうということで、生体内では6-メチルキノリンの変異原性のある代謝物ができにくいのかもしれない、とコメントされております。

最後に、「したがって、発がん性試験が陰性であったことと、UDS 試験の陰性結果を考慮して、総合的に判断すれば、香料として用いられる極めて低用量であれば、6-メチルキノリンの遺伝毒性が特に問題となることはないと考えてよいと思う。」というふうにおまとめをいただいております。

以上でございます。

○福島座長 そうしましたら、林先生の御意見をいただけますか。

○林専門委員 私も今の太田先生の御意見に賛成です。非常に細かく見ていただいているので、それほど追加することはございません。

ちょっとコメントを言う前に、1つだけ、今回評価される *in vivo* の骨髄小核試験、参照 14 なのですけれども、これは多分問題ないと思うのですが、安評センターの、私の現在所属しているラボでのデータということだけ、ちょっと発言させてください。

実際にやったのは 2005 年ですので、まだ衛研時代のデータですけれども、そういう状況にあるということは言っておきたいと思います。

今の *in vivo* の GLP 下で行われた小核試験が十分高用量までやって陰性でやったという

ことで、*in vitro*の方の染色体異常に関する部分はこれでよいかと考えます。

あと問題なのは、Ames試験でサルモネラのTA100をはじめとしていろいろ陽性の結果が出ております。これにつきましては、先ほども事務局の方から紹介がありましたように、UDS試験で初代培養細胞を用いてやって陰性であったということから、細胞中ではあまり起こらない現象と考えることができるかと思えます。

あと、太田先生の最後のところに書いてありますように、発がん性試験が陰性であったことというような表現があるのですけれども、遺伝毒性の場合は発がん性の予測だけではないということも考えないといけないと、最近、いわれております。これはどこまで評価可能かわかりませんが、ショウジョウバエを用いた試験、これは昆虫を用いた試験なのですが、標的とした細胞は生殖細胞でございます。こういうふうには生殖細胞を使った*in vivo*の系、昆虫という制限は入りますが、それにおいても陰性であったということから、最終的には香料として使われるような低用量では生体にとって特段問題となるような遺伝毒性があるとは考え難いと考えます。

○福島座長 ありがとうございます。参照文献の14番、林先生が言われましたことについて、私どもは理解しました。よろしいですね。その対応でしたいと思います。

この遺伝毒性について、そのほかコメントはございますか。結論として、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたということです。よろしいですね。

4番、内分泌かく乱性及び生殖毒性に関する試験は行われていないということでありませす。しかし、生殖発生毒性に関係するかどうかは別問題として、今、林先生からコメントをいただきました。

江馬先生、何かありますか。

○江馬専門委員 特にありません。

○福島座長 5番目、摂取量の推定です。そこについては、我が国の推定摂取量は0.01から4 µgの範囲になると推定されるということで、安全マージンの算出につきましては、2万8千から千百万という非常に幅広い安全マージンになっておりますが、それが得られるということでもあります。よろしいですね。

7ページ、構造クラスに基づく評価であります。ここを山添先生、お願いできますか。

○山添専門委員 この化合物につきましては、先ほどのところで一応、反応性のあるものの生成がある程度考えられるわけですが、文献を調べてみましたら、代謝経路についての論文が一応見つかりました。それが、7ページの見ていただいているものであります。

メチル基のところの酸化とキノリンの環の窒素のない側の方の酸化が主に進行するということ。

今の上記2つについては、チトクローム P450 で酸化系が働きますが、もう一つは、アルデヒドのオキシデースというモリブデンを含んだ酵素系ですが、金属を持つ酵素系がキノリンの N の隣のところを酸化するという経路があります。

こういうことで、比較的代謝が早い、それから複数の経路があるということが、ある意味で *in vitro* の系でいろいろな反応、ちょっと問題があったとしても、*in vivo* で出てこないということの大きな差異なのではないか。すなわち体内に入っても比較的速やかに除去をする経路が働いて、しかも複数の経路があるということが1つ効いているのではないかと想像されます。

こういうことで、通常の、これまで多く出てきた芳香環のもので、クラス I ではなくてクラス III なのですけれども、一応、このものについては経路が存在するということが見つかっているということではないかと思えます。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。頭金先生、そのほか追加、コメントございますか。

○頭金専門委員 前半の部分でかなり代謝について詳しく述べられているのですけれども、これまでの経緯で、香料につきましては、代謝を構造クラスに基づく評価のところに入れるのですが、このタイトルと中身が一致しないという気がします。これまでの経緯は、代謝はここに入れていたとは思うのですけれども。

○山添専門委員 代謝の項を別立てにすることには、何ら異議はないと思えます。

○福島座長 今までは代謝の項を別にしていたのですね。

○山添専門委員 そうですね。むしろその方がよいかもかもしれません。

○福島座長 どうなっていますかね。

○角井課長補佐 香料に関しては、前からこのスタイルでやっています。厚労省の委員会の報告書に基づきまして、このスタイルでやらせていただいております。

○山添専門委員 香料について、ほとんど代謝のデータはないので、別に章立てして代謝のものにできなかったと、そう言われればそうですね。今回は、一応見つかったもので、中に入れて記載しているということです。

○福島座長 そういう理解で行きたいですけれども、よろしいですか。

○頭金専門委員 わかりました。

○福島座長 確認ですが、したがって、9 ページのデシジョン・ツリー、香料構造クラス

分類、これはこのままでよろしいですか。何か訂正することはございますか。最終的にクラスⅢということですが、山添先生、頭金先生、どうですか。そのほかの先生もどうですか。これでよいということにしていきたいと思えます。また、山添先生、頭金先生、それから井上先生も何かありましたら、また後で言ってください。

○井上専門委員 実につまらないことですが、16の名前が、8ページの1行目に来ているのは何か変だなと思って、7ページ目にもってきてください。

○福島座長 印刷の関係で、ちょっと上に上げますね。8ページの一番上のものを何とか7ページの下の方へ、ちょっと工夫してもらえますか。

○角井課長補佐 わかりました。

○福島座長 ありがとうございます。そうしますと、8ページです。8のJECFAにおける評価、これは推定摂取量が構造クラスⅢの摂取許容値を下回るため、本物質の香料としての安全性に問題はないとしているということでもあります。

それから、9番、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価、ここについて、23行目から28行目にかけて、構造クラスⅢに分類され、安全マージンは90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量は、構造クラスⅢの摂取許容値を下回ると、数字を申し上げますでしたが、こういうことだということでもあります。よろしいですか。

そのほか、何か御意見はございますか。

ないようでしたら、6-メチルキノリンに係る食品健康影響評価に関しまして、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思えます。これから申し上げます。

6-メチルキノリンについて審議を行った結果、「本物質を食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。」ということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告することにしたいと思えます。ただ、ここでお諮りしたいのは、我々の評価結果(案)です。これから口頭で申し上げたいと思えます。

これは、いつものこととなりますが、8ページの9、そこには、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価ということになっておりますが、この題目をⅢ.として起こしまして、「食品健康影響評価」ということに変えます。それが1点です。

22行目「また、」というところを「また、本調査会として」としたいと思えます。本調

査会として国際的に汎用されている云々といきます。

そして、最後の 26 行目のところ「を下回る。」となっておりますが「下回ることを確認した。」と直したいと思います。

もう一つ、さらに追記としまして、27 行目のところに「6-メチルキノリンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。」ということを加えたいということです。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告することにいたします。

事務局から今後の進め方について、説明していただけますか。

○角井課長補佐 先生方に評価の報告書(案)ができ次第、その確認をお願いします。御確認いただきました評価の報告書につきましては、食品安全委員会に報告をした後に、ホームページ等を通じて、広く意見等の募集を行わせていただく予定でございます。いただいた意見等につきましてはの対応は座長と相談させていただきたいと存じます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。そうしましたら、これから議題の3に入りたいと思います。

添加物の安全性評価指針の作成についてです。事務局から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 前回は、第2章の(8)の「一般薬理試験」と(9)の「その他の試験」のうちの神経毒性に係る部分につきまして御確認をいただいております。

前回2つ宿題をいただいております、まず、1つ目がFDAのレッドブック2000というのは、その後、改訂されていないのかという点。2つ目が、特に子宮内暴露相に関する要求事項についての実際の運用を調べなさい、ということでした。

まず、FDAのレッドブック2000でございますけれども、こちらはFDAのウェブサイトに掲載されているのですけれども、そのウェブサイトの冒頭にあります注意書きを見ますと、ウェブサイトに適応したものとして、まず、印刷物とはしないということで、昔の1982年のレッドブックIであるとか、1993年のレッドブックIIといったようなものとは、異なり、ウェブにのみ掲載するということです。レッドブック2000はいくつかの章で構成されているのですけれども、その各章が、いわゆる「Stand alone」であるというところでございまして、そのパーツ、パーツごとに随時更新をされているというもののようでございます。

すなわち題名はレッドブック 2000 といっているのですが、内容は逐次 2000 年以降も適宜更新されているようでございまして、例えば子宮内暴露相の関係に関しましては、レッドブック 2000 の IV 章の C8 というところなのですけれども、現行のものは 2007 年 7 月に出されたものでございます。それから、免疫毒性に関しては、FDA のレッドブック 2000 が出される前の版である、1993 年のレッドブック II の内容が現在もこのレッドブック 2000 のウェブ上で引用されている、そういった状況でございまして、言いたいのは、表題は 2000 とありますけれども、適宜パーツごとに改訂がなされていくというもののようであるということです。

それから、子宮内暴露相の運用についてでございます。お手持ちの参考資料の 3-2 を御覧いただきたいのですけれども、そちらの方で FDA の食品安全部局の方が、子宮内暴露相に関するデータ要求の経緯等についてまとめ発表されているものがございました。

経緯からいきますと、1970 年代に FDA が専門家のパネル等を置きまして、他のことを検討していたのですけれども、こういった発がん性試験であるとか、慢性毒性試験の前に、その子宮内暴露相を置いて検討することが理想的であるといったような提言をしている。どうもそこが起点となって、1982 年のレッドブック I というものに最初に子宮内暴露相の追加というものが盛り込まれたという経緯のようでございます。そのときに気にしていたのは、その文献の中に書かれているのですけれども、具体例としてサッカリンであるとか、オイゲノールで成人期のみ投与した群よりも、出生直後または出産前から成人期にかけて投与した群に腫瘍が多く発生したとする報告といった、そういう子宮内暴露相を置くことによって、違う影響が見られるのではないかという、そういう考えに至るような具体の知見があるということが、この文献の中でも触れられております。

その文献の 350 ページというところに書かれているのですけれども、1982 年のレッドブック I、それから 1993 年のレッドブック II におきまして、具体的に *in utero* の暴露相の追加が推奨される添加物の要件として、5 つ提示されております。この文献に書かれておりますのは、そのままレッドブックの方にも書かれていた内容でございますけれども、1 つが、最低作用量とヒトの摂取量とのマージンが 200 未満であるということ。非栄養成分である添加物にあつては 0.25mg/kg 体重/日を超えて摂取されるもの。栄養成分である添加物にあつては、原則すべて。繁殖毒性又は催奇形性のあるもの。5 点目の最後としまして、子宮内暴露による試験の結果と、そうではない試験の結果との間で、影響の見られる臓器が異なるもの、といったことが書かれておりました。

これは、1982 年と 1993 年の古いレッドブックには、この具体の条件といえますか、子

宮内暴露相を求める用件というものが明記されていたのですけれども、現在、ウェブに載っていますレッドブック 2000 におきましては、この用件がどうも消えておりまして、現在、ウェブ上のレッドブック 2000 をざっと読んだ限りでは、FDA は、いわゆる構造活性相関と暴露の量に応じまして、懸念レベルを I から III に分類して、求める毒性試験にメリハリを付けているのですけれども、いわゆる最高のレベルといたしますか、一番懸念の高いコンサーンレベルの III という場合に、この子宮内暴露相の追加というものを求めるとだけ書かれているという状況でございます。

次に具体的にどんな添加物の評価で、子宮内暴露相の追加を行った慢性毒性試験なり発がん性試験が実施されているのかということをお聞きするために FDA の担当官に照会いたしました。

そうしましたところ、サッカリンのほかに、アセスルフアムカリウムとかネオテームといったものがあるということでもございました。

実は、ネオテームに関しましては、この専門調査会で評価を行っていただいておりますので、評価書を見ましたところ、お手元の参考資料 3-4 というものがございまして、それはネオテームの評価書をそのまま内容を抜粋したもので、中に下線をこちらの事務局の方で引かせていただいておりますけれども、子宮内暴露相を追加した反復投与毒性試験と、発がん性試験を参照して評価が行われていたという状況でございます。

こういった実例があるということをお聞きしまして、この評価ガイドライン上で本件をどのように扱うべきか御指示をいただければと思っておりますのでございます。

子宮内暴露相は以上といたしまして、その他、前回までの御議論をお聞きしまして、なされた修正を赤字の見え消しで示させていただきますのでございます。

資料 3、骨子案の方をお覧いただきたいのですけれども、9 ページ、グループ ADI についてでございますが、この平均値を用いて設定する場合というものもあるのかどうか、前に御指摘をいただいていたのですけれども、これにつきまして、JECFA 事務局の担当官に照会しまして、どうもこういった実例はないということでもございました。実際そういうことがないのであればということで、事務局といたしましては、「平均値を用いて設定される場合も考えられる」という部分については、削除してはいかかかと考えているところでございます。

16 ページの方に飛びますけれども、第 4 の「一日摂取量の推計」、こちらの冒頭と、17 ページの第 7、「栄養成分の評価方法」につきましては、吉池先生と森田先生に御相談をさせていただきますので、事務局の方で修文をさせていただきますのでございます。

以上が前回までの議論をお聞きした対応の概要でございますけれども、本日の御審議にお

きましては、第2章の第2のうち、資料3の1ページの目次を御覧いただきたいのですが、
れども、「(1)体内動態試験」、それから(4)、(5)の「繁殖試験」、「催奇形性
試験」、「(7)抗原性試験」、「(9)のその他の試験」のうちの免疫毒性に関する部
分、それと第6、「酵素の評価方法」のうちの抗原性試験に関する部分のみについて御審
議をいただければと思います。

それぞれ案文と御検討いただきたいポイントというものを青字でお示しをさせていた
だいております。

1点付け加えますと、16ページの第6、「酵素の評価方法」でございますが、こちらに
つきましては、昨年、個別の評価ということで、初めてこちらで、いわゆる添加物たる酵
素の評価事例としてプロテイングルタミナーゼの御評価をいただいておりますけれども、
その際に御議論いただきました整理を踏まえまして、この資料3の末尾、20ページでござ
いますけれども、別表2として、酵素に求められる毒性に関するデータ項目一覧の表をこ
ちらにもって案として用意をさせていただいております。

以上、簡単ですけれども、本日、御審議をいただきたい添加物安全性評価指針の部分に
ついて説明を終わります。

○福島座長 ありがとうございます。そうしましたら、これから審議してまいります
が、まず、前回の宿題ですね。そこだけ先に済ませたいと思います。

今、説明のありました子宮内暴露のことですね。12ページの中ごろに検討事項として青
書きされております。ここについて、今、事務局から説明がありましたが、御意見をいた
だきたいと思います。

三森先生、何かここについてありますか。

○三森専門委員 事務局が説明されたように、レッドブックIでは、そういうことが書い
てあるけれども、レッドブック2000になって、そういう条件づけは記載されていないと
いうことですので、もし、米国でもそのような危険性があるということであったならば、
レッドブック2000にもかなり重要視されているのではないかと思います。削除してき
ているということから、ケース・バイ・ケースでいくということによいのかなと思います。

○福島座長 子宮内暴露の毒性についての扱いですけれども、ケース・バイ・ケースで対
応したらどうかという三森先生の御意見ですが、ほかにいかがでしょうか。

我々のところでは、ネオテームを審議しているということでもあります。サッカリンにし
る、ネオテームにしても、どうも甘味料について子宮内暴露をやっているようです。

ほかに何か御意見はございますか。毒性の先生、今井田先生、いかがですか。中江先生。

○今井田専門委員 特にないです。

○中江専門委員 特にないです。

○福島座長 特にないですか。素っ気ない。ケース・バイ・ケースということで、このレッドブックに書かれているような5項目にあえてこだわる必要はなくて、そのとき、そのときの考えられる毒性を考えて採用するということにしたいと思いますが、よろしいですか。

どうぞ。

○中江専門委員 今、座長が言われたことで、内容については私も賛成なのですけれども、そういう文言を入れるということと理解していいですか。

○福島座長 そういうことです。よいですか。

江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 それで結構だと思います。

○福島座長 ほかの先生方もよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。それでは、そうします。

もう一つですが、後ろの方に行きまして、摂取量のところですが、一日摂取量の推計、それから栄養成分の評価方法のところですが、これは森田先生、吉池先生にお願いしました。

それで、先ほど事務局から説明をしていただいたような形になっておりますが、森田先生、コメントをいただけますか。

○森田専門参考人 これに関しましては、前回、前々回とお話が出まして、前回のときに、文言をもう少し考えるということで、吉池先生と相談の結果、16ページの摂取量推計の方では、過小にならないように留意するというような文章にさせていただきました。

また、17ページにおきましては「原則として」というところで別表1というので、これはこの間から提出されていたのですが、そういった文章を第7の中にも入れるとともに、特異的な恒常性維持機能にも考慮してという文章が②。

③に過剰な摂取がヒトの健康に重大な影響を及ぼすことが懸念される場合等というような文章、これは実は少しいろいろなところにばらついて書かれていた文章なのですけれども、この第7の「栄養成分の評価方法」というところにまとめて記載するという形にさせていただきました。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。書きぶりなどを変えたということですが、内容的

によろしいですか。

それで、特に「栄養成分の評価方法」のところにまとめて書いてもらったということがあります。このような評価方法を取るということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうすると、宿題は2つだけだったですかね。

そうしましたら、今日のところに審議を進めたいと思います。まず、目次でいきますと、体内動態ということですが、時間の関係上、(7)の抗原性試験、これから始めたいと思います。

この抗原性試験に関しましては、本日、国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部長の澤田純一先生に来ていただいております。よろしくお願いたします。

これから、澤田先生に抗原性試験のところのコメントをいただきたいと思います。

先生、よろしくお願いたします。

○澤田専門参考人 14 ページから 15 ページの前半の部分の御説明を、まず、簡単にさせていただきます。

抗原性試験につきましてはいろいろ問題がありまして、まず、言葉の問題から行きますと、抗原性試験は、従来、モルモットを用いた試験を特別にそう呼んでおりましたので、いろいろ誤解されやすいという、紛らわしい点があります。

それで、本来は、英語では、**allergenicity**、日本語では普通はアレルギー性という言葉の訳を使っております。

また、別にアレルギー誘発性という言葉もたまに使われまして、食品安全委員会の遺伝子組換え食品の基準ではアレルギー誘発性という言葉を使っています。これはちょっと歴史がありまして、厚労省時代の基準にそういう言葉を使っていたので、あえて変えなかったという事情があります。

ですから、言葉としてはアレルギー性（アレルギー誘発性）というのが一番妥当なのかなという気がいたしております。

あと、試験法でありますけれども、アレルギーは、御存じのとおり、遅延型のアレルギーと即時型のアレルギーの、大きく分けて2つに分かれます。

それで、遅延型のアレルギーに関しましては、一応、評価が定まっている方法があるということでありまして、通常はモルモットを使う **guinea pig maximization test (GPMT)** というのが、一応汎用されます。

それから、マウスを使う **local lymph node assay** というのもう一つありまして、こ

の2つは、非常によくバリデートされていまして、いわゆるヒトでのアレルギー性と、試験法のアレルギー性の結果を2×2の分割表で検定するわけですが、その場合の効率は使えるだけの的中率があるというふうに国際的に一応認知されております。

ただ、それは、医薬品と環境化学物質に関して使えるということは問題ないと思いますけれども、経口で食品添加物を食べさせた場合に、それでよいのかということをごきちんと評価した例はあまり現状ではありません。ただ、これ以外に方法はないので、この方法が現在考えられる一番よい方法かなと考えられます。

それで、OECDのテストのガイドラインで406というのが皮膚感作性試験。これは、モルモットの試験が中心になっていまして、あと、LLNAの方も少し書いてあります。

もう一つ、OECDの429というガイドラインがありまして、これにはマウスのLLNAの試験方法があります。ですから、OECDの2つのガイドラインを使っただけならば、「準用できる」ということになります。

それから、即時型の方ですが、これは非常に問題がありまして、現在、低分子の即時型のアレルギー誘発性に関しては、よい方法はないというのが現状です。

これは、また、ちょっと歴史的な経緯がありまして、非常に古い時代には、先ほど申し上げましたモルモットの抗原性試験というのを使っていたわけです。ただ、いろいろ調べていきますと、例の2×2の分割表みたいなもので検定すると、非常に的中率が悪いということが指摘されるに至りまして、FDAは論文を出していまして、これは使えないと明言しております。

それから、製薬協の調査でも、ほとんどこの試験をやる意味がないという結果になっておりますので、ICHのガイドラインをつくる時にも、序文で即時型のアレルギーの誘発性を検討するよい方法は現在ないというふうに明記されているのが現状であります。

代わりに何かよい方法があるかと申しますと、一部使えるかもしれないという方法論がないわけではないのですが、試験法としては完璧にバリデートされていない状況にある。そういう状況ですので、その14ページの下の方に書いてありますけれども、平成8年厚生省ガイドラインの抗原性試験を準用すると、ちょっと問題がありますので、「参考とする」と直したらよろしいのかなと思います。

以下、私が申し上げましたような説明が書いてありまして、専門家が適切と判断した感作及び惹起方法で試験を実施するべきである。

ただ、これだと、実際に企業の方が何をしたいかわからないので、ちょっと困ることがありますけれども、先ほどの申請の抗原性試験の方に書いてありましたように、皮

膚感作性試験で代用していることが多いのではないかと思いますので、一応、即時型の試験はなくても、遅延型のアレルギーの試験があれば、現状ではいいのではないのでしょうかというのが、アレルギーの専門家の御意見だと思います。

あと、高分子になりますけれども、これは、タンパク性の食品添加物の抗原性、アレルゲン性でありまして、これもまたヒトでのアレルゲン性を完璧に予測するという方法が必ずしもあるわけではありません。

ただ、かなりの確度でその可能性がないだろうということを否定する方法として、FAOとWHOが2001年の専門家会議である提言をしております、それを受けてコーデックスが遺伝子組換え食品に新たに導入されたタンパク質のアレルゲン性の評価法というのを示しております。

それに大体則りまして、食品安全委員会のほかの専門調査会であります遺伝子組換え食品等専門調査会でガイドラインを作っております、そこに一応、コーデックスのいった内容をもう少し詳しくしたものを書いてあるということでもあります。

それは、どういうことかといいますと、まず、タンパク質を生産する菌についてアレルギーの情報があるかどうか。それから、タンパク質自体のアレルギーに関する情報があるかどうか。ホモロジーの検索をやりまして、既知アレルゲンのタンパク質との一次構造の類似性があるかどうか。あとは、熱安定性と人工胃液、人工腸液による消化性はいかがかと。

このようなことを総合的に判断しまして、まだ懸念がある場合には、実際には、アレルギーまたはアトピーの患者さんの血清に含まれるIgEを利用して、その交差反応性をまず見る。それでも懸念がまだ残る場合には、最終的には、ヒトで臨床的な試験をなさうということになっています。ただ、実際にヒトまでいくことはめったにないかと思います。

アレルゲン性に関しましては、大体以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、澤田先生にお聞きしたいことがありましたら、どうぞ。

この書きぶりとしてもあれですか。今、書いてありますのは、別に低分子とか高分子と明記しないで書いてあるのですが、低分子、高分子と分けて書く必要がありますか。

○澤田専門参考人 14～15ページにかけましては、なお書きでタンパク質云々と書いてありますので、前半は低分子であることを明記してもよろしいと思います。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 15 ページの 4 行目ですが、専門家が適切と判断した感作及び惹起方法で試験を実施するべきであるというところですが、もう少し具体的に書かれた方がよろしいのでしょうか。

○澤田専門参考人 具体的にこの骨子案の性質として、どこまで具体的に書くべきかということによるかと思います。

○三森専門委員 遅延型のアレルギーの場合であれば、今の **maximization test** とか、あるいはマウスの **local lymph node assay** とか、そういう具体的にバリデートされてきているものを明記しておいた方が、ガイドラインとしては使えるのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○澤田専門参考人 平成 8 年のガイドラインに一応この項目は入っておりまして、これを参考にするのであれば、遅延型に関してはその 2 つが一応書いてあります。ただ、書きぶりは GPMT と LLNA と、厚生省のガイドラインでは明示していません。今はモルモットを使う皮膚感作性試験とマウスを使う感作性試験ですか、そういうあいまいな書き方になっております。

ただ、将来的なことを考えると、今その GPMT と LLNA の 2 つだけしか書かないのは、また問題が起きる可能性があるので、現状ではあいまいにしておいた方が、むしろフレキシビリティという意味ではよいのかもしれない。

○福島座長 ただ、今、先生が言われた骨子案にどこまで踏み込むかということである反面、適切と判断するのはどこかというようなことからすると、もう少しこのところに踏み込められないかなという気がするのです。

○澤田専門参考人 現状でもし明示するとしたら、即時型のよい方法はありませぬので、とりあえず遅延型をやってくださいという書きぶりになります。

○福島座長 入れるとしたら、遅延型に対するアレルギー性試験を参考にというか、それを頭に入れるという形になるのですか。どういうふうな表現にしたらよいかということなのです。

○澤田専門参考人 表現はまた後で直せますが、少なくとも遅延型のアレルギー性試験は行うべきであろうという書きぶりに直すことは可能だと思います。

ただ、類縁化合物がありまして、例えばペニシリンなどの場合ですと、いろいろアナログがたくさん出てまいりますね。そうするとペニシリンの誘導体の場合には、もう最初から懸念があるので心配した方がよい。そういう場合に一応、交差反応性を見るのに即時型のものも使えないことはない。そういう状況がありますので、そこら辺の話は平成 8 年厚

生省ガイドラインにも書いてあります。

あとは非常にリアクティブな化合物で、タンパクとただ混ぜるだけでアダクトをつくってしまうような場合があります。そういう特殊な場合には、即時型の試験でもある程度予測は可能でありますので、即時型の試験が全面的にだめだということでもない。交差反応性をちょっと調べるのに使える。そういうような複雑な事情もあることは確かです。

私自身は FDA のコンサーンレベルのことはあまり詳しくなくて、日本のコンサーンレベルは何かあるのでしょうか。それで非常にタンパクにリアクティブであるということが最初からわかっているようなものがあれば、スペシファイすることは可能かと思えます。ただ、そういうものは食品添加物にはまず出てこないとは思えます。

○福島座長 そうしますと、くどいようですが 15 ページの 2 行目のところで、そこに遅延型のそういう試験をする等、このところの修文をお願いしたいと思います。

○澤田専門参考人 ですから、もし入れるとしましたら、「当面は遅延型のアレルギー誘発性を行う必要がある。なお、」その後、「添加物に係る～」というふうに、そこは残しておけばよろしいのかなと思えます。

○福島座長 わかりました。事務局で作りまして、先生に相談させていただきますので、お願いいたします。

もう一つ確認なのですが、低分子という言葉は 14 ページの最後から 15 ページのところに入れておいた方がやはりよろしいですね。なお書きで、高分子と思われることが書いてあるということなのですが、これを低分子、高分子の場合はなお書きにしないでいった方がよいのか、両方並列の形でいった方がよいのか。

○澤田専門参考人 言葉としては、この化学物質という言葉の後で使っていますので、化学物質のアレルゲン性に関しては平成 8 年の厚生省ガイドラインの抗原性試験を参考にする。ただし後は、もう一回化学物質が出ますけれども、一応残しておいてもよろしいのかなと思えます。その後に、なおタンパク質という言葉が出てきますので、書き分けてあるということになるかと思えます。

○福島座長 それについては、大体このような記載でよいということですか。

○澤田専門参考人 はい。

○福島座長 わかりました。ほかに御意見はございますか。どうぞ。

○山添専門委員 澤田先生に教えていただきたいのですけれども、最近エプスキンとか、皮膚で代謝系を持ったようなもの、そういう細胞系が売り出されていて、そういうものでサイトカインの誘発性とかで見るような試験が少しずつ出てきていて、あるいは *in vivo*

でも LPS を前投与しておいて見るような系で試験をしているところもありますね。そういう試験は、今、実際に試験としての価値はどの程度と見ておいた方がよいのですか。

○澤田専門参考人 ヨーロッパで化粧品とかそういうもので、動物を使わないで代替法でやりましょうという動きがありまして、いろいろとそういう試みは少なからずあるわけにありますけれども、少なくとも試験法としてバリデートするときには、先ほど申し上げました 2×2 の分割表を使って検定することになります。最低でも 100 個くらいの化学物質で適中率が非常によいということが証明されない限り、スタンダードの方法としては採用されないという状況にあります。それで LLNA と GPMT はそういうテストを経て、国際的に認知されているという状況です。

もう一つ、PLNA という方法もあるのですが、まだバリデートが完璧には終わっていない状況でありまして、それはまだ時間がもうちょっとかかるかと思えます。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 ほかの毒性試験では、OECD のガイドラインを入れているのですね。ですから、ここでも今の OECD の 406 とか、あと local lymph node assay が 429 でしたか。これをやはり入れておいた方がよいと思うのです。添加物を製造しているメーカーにとってのガイドラインですので、やはり入れておいた方がよいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○澤田専門参考人 入れてよろしいのであれば、入れていただければと思います。どこまで書くべきかわからなかったもので、あえて入れていなかったのですが。

○三森専門委員 今まで食品添加物については、こういう免疫毒性については、あまり詳しいガイドラインがないので、なるべくそういうものを入れておく。現に先程のコーデックスが勧告したものを、食品安全委員会においても高分子化合物の評価に入れている。OECD に現にあるわけですので、入れた方がよいと思います。

○福島座長 ICH はどうですか。例えばほかの毒性のところをよく見ますと、OECD テストガイドライン、ICH ガイドライン。

○澤田専門参考人 ICH に抗原性はありませぬ。免疫毒性の方で入れております。

○福島座長 確認ですけれども、タイトルはこの「アレルギー性(アレルギー誘発性試験)」。

○澤田専門参考人 私は個人的には、これがベストかなと思います。

○福島座長 ほかの調査会でも。

○澤田専門参考人 遺伝子組換えの方は、アレルギー誘発性という言葉を使っています。それは先ほど申しましたように、厚生省時代の言葉がそのまま来ているので、その時点で

変えなかったという経緯があります。願わくば変えた方がよかったというふうには思っておりません。

○福島座長 そうしますと、この試験法の読み方ですけれども、全体を見て、また修正をするということにしたいと思います。

ほかに御意見はございますか。よろしいですか。それでは、事務局の方で今いただきましたコメントを基に修正させていただきます。

次は「(9) その他の試験」の免疫毒性について、お願いしたいと思います。15 ページです。これについてはいかがでしょうか。澤田先生、三森先生。

○澤田専門参考人 これも私が説明すればよろしいですか。

○福島座長 お願いします。

○澤田専門参考人 15 ページの下半分のところがメインのところかと思います。

免疫毒性試験に関しましては、OECD の 407 というのが一応ありますけれども、これは機能試験を含んでいないのが現状です。これも歴史的な経緯がありまして、もう 15 年くらい前に OECD の 407 の病理組織学的検査を行う臓器として、免疫系の器官をかなり増やしたという経緯があります。

現状の 407 ですけれども、それにさらに免疫機能に関して追加した方がよいのではないのでしょうかという話がありまして、実際には専門家を集めて免疫機能試験として抗体産生試験を追加すべきであるという話まで行っていた経緯があります。

ただ、その後ペンディングになっておりまして、さらに内分泌かく乱の問題が生じまして、生殖の器官とかホルモンの項目を 407 についで最近足したかと思いますが、それで免疫試験の方は吹っ飛んでしまったと。それでいまだに 407 には免疫の機能の方は追加されていないというのが状況です。ですから、407 に準拠すると病理組織しか入っていない。病理組織と血液とかほかに若干ありますけれども、入っていないという状況になります。

もう 2 年くらい前になりますけれども、医薬品の方の ICH という日米欧のハーモナイゼーションを行う機関がありまして、そこで免疫毒性をどういうふうに調べればよいかというガイドラインをつくっております。その大体の内容は、いってみれば OECD の 407 は 28 日の試験ですけれども、さらに 90 日とかそういうもので免疫機能が疑われるような所見が出た場合には、さらに免疫機能試験をやるべきであると。

ICH のガイドラインは、これこれこういうふうにやりなさいと厳密な書きぶりはありませんで、免疫機能の低下が疑われる場合には、その得られた知見に応じて適切な機能

試験をやるべきであるというのが原則。

ただ、それではやりにくいので、特に変化を受けそうな免疫系のいろいろな細胞群がありますけれども、それが特定される場合には、その特定される群の機能を調べる試験をやるべきであるとされております。ただ、それがわからない場合には、一番よろしい試験法としては抗体産生がベストであると書かれております。ですから、原則、病理的な試験で機能変化が疑われる場合には、抗体産生の試験を追加してやればよろしいという内容になっております。

平成 8 年厚生省ガイドラインの方は、たしか 28 日と 90 日の一番最後に神経と免疫の話が書いてありまして、やはり同じなのですけれども、一応 NK アッセイをやるのがよいと書いてあります。NK は平成 8 年で大分前の時点で作ったわけですがけれども、その当時は NK のアッセイはほかに抗原を投与したり、サテライトの群を使わないでもできるというメリットがあったので、そういう言葉が入っているわけです。ただ、理論的に考えると、NK をやる必然性は今のところはないわけでありまして、そこは修正した方がよいのかなと考えております。

したがいまして、現状では ICH のガイドラインが最近できたこともありますし、今、考えられるものとしてはベストでありますので、一応医薬品に対するものでありますけれども、食品添加物に準用して問題ないだろうと考えられます。

○福島座長 15 ページの 17 行目のところなのですが、ICH ガイドライン等に準拠してというのか、参考にしてというのか、どういう言葉がよろしいですか。

○澤田専門参考人 これは「準拠して」がよいと思います。ある程度 ICH のガイドラインはスキームが決まっておりますので準拠して、勿論参考なのですがけれども、それに則ってできると思います。

あと、医薬品の場合は対象の患者さんが決まっていますし、医薬品の毒性試験はかなりいろいろなことをやりました、医薬品の性質の情報が多いわけです。特にマクロファージが非常に食べやすい格好をしている場合には、そういう動態も考慮して調べた方がよいとか、ちょっと余分なことが書いてあります。

例えば AIDS の患者さんの薬の場合には、もともと免疫不全なわけでありまして、それはもうラットの試験の結果を見るまでもなく機能試験はやった方がよいということが書いてありまして、あとは免疫抑制剤との構造類似性があるものはやはり注意した方がよいだろうと。additional な知見がある場合には、必ずしもラット毒性試験の知見だけではなくて、それも考慮して機能試験を追加した方がよいだろうということがありますので、骨子

案でも、既知の知見からヒトにおいて免疫毒性を示す可能性が疑われる場合には、必要に応じ、免疫機能試験を行うことを求めるという文があった方がよいのではないかと考えて追加させていただいております。

○福島座長 わかりました。三森先生、よろしいですか。

○三森専門委員 結構でございます。

○福島座長 ほかの先生はいかがですか。井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 ICHのガイドラインでも、経口投与とか、混餌法とか、そういう方法で免疫毒性というのは見ておられるのでしょうか。

○澤田専門参考人 ICHのガイドラインは薬の投与方法をそのまま踏襲しております。ですから、経口の薬の場合は経口、静注の場合は静注、経皮の場合は経皮となります。

○福島座長 よろしいですか。

○井上専門委員 はい。

○福島座長 ほかにこの免疫毒性試験のところで御意見はございますか。そうしますと、今ここに書かれているような記載で骨子案を作っていくことにしたいと思います。よろしいですね。

次は16ページの「第6 酵素の評価方法」の抗原性試験のところに行きたいと思えます。澤田先生、これもコメントをいただけますか。

○澤田専門参考人 これは先ほど述べたタンパク性の抗原性そのものに該当するところがありますので、あえてもう申し上げることはないかと思えます。全く同じ内容になっております。

○福島座長 ということです。別表2をこのような形で付けてありますけれども、澤田先生、この別表2についてはこれでよろしいですか。

○澤田専門参考人 別表2の「抗原性」という言葉を。

○福島座長 2番の「(3) 抗原性の考察」という形です。

○澤田専門参考人 これは先ほど申し上げたアレルギー性云々という言葉に変えた方がよいです。別表1の方も抗原性試験という言葉がありますので、これも変えた方がよろしいですね。

○福島座長 名称をですね。

○澤田専門参考人 はい。

○福島座長 わかりました。「アレルギー性（アレルギー誘発性）」ですか。一応このような名称にしたいと思います。

ほかに御意見はございますか。17 ページに検討事項のところでは青で書いておりますが、「抗原性の考察は～に準じて行う」ことでよいかということですが、これはどうですか。

○澤田専門参考人 遺伝子組換え食品のガイドラインで抗原性のことが書いてあるガイドラインは3つありまして、食品添加物のガイドラインも一応あることはありますけれども、アレルギー性のことは詳しく書いていないので、一番詳しいのは遺伝子組換え食品（微生物）と遺伝子組換え食品（種子植物）という評価基準がありまして、その内容は全く同じであります。この酵素の方に関しましては、微生物でつくる場合が多いわけでありまして、こちらを引用するのが一番よろしいかと思えます。

○福島座長 わかりました。そうすると、16 ページのところについて青書きになっているのは、そのようなことにするという事です。よろしいですか。

ほかにこの酵素のところではコメントはございますか。ないようでしたら、次のところに行きたいと思えます。

澤田先生、何か言い足らぬところはあるですか。

○澤田専門参考人 特にございません。ただ、アレルギー性と免疫毒性はわかりにくいところがありますので、これに関して何か解説書みたいなものをつくる予定がもしあれば、解説を追加した方がよいということをおっしゃる専門家の先生もいらっしゃいました。

○福島座長 事務局、その予定はどのようなのですか。

○角井課長補佐 そのものがアレルギーを誘発するという意味でのアレルギー性と、免疫を増強するのか抑制するのかという意味での免疫毒性ということがわかりにくいということであれば、御指示をいただければそういう追記とか注釈みたいなものを入れるというのは可能かと思えます。

○福島座長 澤田先生、この骨子案のところでは簡単にそこら辺を入れるということについてはどうですか。

○澤田専門参考人 骨子案自身に入れるのは、もうこれ以上は複雑になり過ぎて、ほかの項目とのバランスを考えた方がよいかと思えます。

○福島座長 わかりました。そうすると、また何かそういう資料をつくる時に頭に入れて、それを入れ込むということですか。

井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 2 ページ目の「第2 定義」のところでは、我々は大切な文言については解説を入れましたね。そこにまとめて入れるというのは無理ですか。

○福島座長 2ページから4ページにわたって、定義として書いてあるところに今のアレルギー性とはというのと免疫毒性というのを簡単に、それこそ数行程度という形で入れ込むことはどうでしょうか。澤田先生、ちょっと検討していただけますか。

○澤田専門参考人 わかりました。

○井上専門委員 蛇足ですけれども、文言の統一ということで、今せっかくアレルギー性という言葉指摘してくださったので、例えば15ページの5行目に「添加物の抗原性」というところがあります。

その一番下の23～24行にかけて「アレルギー誘発性」と書いてあるところがあります。16ページの32行目に「抗原性の考察」というところがありまして、それもアレルギー性としておいた方がよろしいでしょうか。

○澤田専門参考人 当然そうした方がよろしいと思います。

○福島座長 一度、この骨子案のところを事務局の方で整理してもらって、澤田先生に確認してもらいます。

○角井課長補佐 事務局ですが補足させていただきたいのですけれども、今の抗原性なのか、アレルギー誘発性なのか、アレルギー性なのか、そのような言葉の問題はこの後の生殖発生毒性についてもあります。文言につきましては、他の分野のガイドライン作成の議論も今進行中でございますし、そういった横並びの観点から、後ほどあらためて事務局から御相談させていただくこともあるということをお承知おきいただければと思います。よろしくをお願いします。

○福島座長 それは先ほど言いましたように、ひとまずこうしておいて、また横並びで整理してもらおうということで了解しております。よろしいですね。

次に、繁殖試験と催奇形性試験に入りたいと思います。13ページの「(4)繁殖試験」です。13～14ページにわたっておりますが、これに関しまして農薬専門調査会に所属されています納屋先生に御意見をいただきたいと思います。

納屋先生、お願いいたします。

○納屋専門委員 納屋でございます。事前に3月の初めに検討事項というところに対しての見解を示してほしいという御依頼がございましたので、事務局には既にメールでお答えしております。多分同じことを申し上げることになると思います。

まずは、14ページにあります検討事項の1)の「「繁殖試験」→「生殖毒性試験」とすべきか」ということでございます。これは最初いただいたときには、生殖毒性試験にしてよいかと書いてございましたので構いませんとお答えしたのですが、すべきかと言われる

とそこまで強い意思はございませんとお答えしなければなりません。

ですから、ここは私が最初にいただいた命題とは違います。すべきかとお尋ねいただいておりますということだけお断りしておきます。

○福島座長 わかりました。

○納屋専門委員 2つの「オプション」等についての記述を加えるべきかということですが、これは加える必要はないと考えております。そう申しますのは、農薬と特にアメリカのEPA等では2世代試験というものをやらない形で今、改訂が進んでおります。もう1世代試験でよいという話が進んでおりますので、ここまで詳しいことを今の段階で書くのは、逆に混乱を生じるであろうと思います。日本だけやり方を固執していると考えられる可能性もありますので、ここまで書く必要はないのではないのでしょうかという考えを持っております。

次の催奇形性試験についてもよろしいでしょうか。

○福島座長 ちょっと待ってください。13ページの「(4)繁殖試験」の書きぶりなどはどうでしょうか。

○納屋専門委員 私は検討事項についての見解を求められましたので、そこにつきましては江馬先生にお尋ねいただく方が適切ではないかと考えます。

○福島座長 それでは、江馬先生、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 まず、平成8年厚生省ガイドラインに準ずるとしたことについて、基本的に生殖発生毒性は長期の暴露の影響を見ることを目的としていますので農薬と原則的に一緒でよいと思います。農薬のものと文言を合わせるあるいはガイドラインを合わせる必要があるのかと思います。この記載で結構だと思います。

○福島座長 そうしますと、この繁殖性試験もまた横並びでどうするかというのが最終的に決まるわけですが、納屋先生、江馬先生、現段階においては生殖毒性試験という言葉にしておいた方がよいのですか。どうなのですか。

○江馬専門委員 今、繁殖毒性はあまり使わないです。生殖発生毒性も使うことがない場合があって、生殖毒性で全部発生毒性も含めてしまう場合が結構あります。鈴木先生が繁殖という言葉がお好きで、獣医の学科では繁殖学教室とか、そういうものがあるせいかわかりません。ですので、農薬の方の調査会との整合性があった方がよいと思いますが、私は生殖でよいかと思います。

○福島座長 納屋先生、今、農薬の方はどうなっていますか。

○納屋専門委員 農薬の方の評価書では繁殖毒性という言葉があって、各化合物について

繁殖毒性があったのか、なかったのかという判断をしております。ただ、それが生殖毒性という言葉に置き換わることに私は全く問題ないと考えております。

○福島座長 わかりました。そうしますと、現段階ではここは生殖毒性試験という呼び方にしておきたいと思いますが、納屋先生、よいですか。

○納屋専門委員 はい。

○福島座長 では、そうします。ほかの先生方で内容的に追記することはございますか。よろしいですか。ないようでしたら「(5) 催奇形性試験」についても納屋先生、御意見をいただけますか。

○納屋専門委員 これも3月の最初に私がいただいた質問事項では、催奇形性試験を発生毒性試験としてよいかというお尋ねでした。ここも申し上げておきますけれども、すべきかではありませんでしたので、ここに関しましては「出生前発生毒性試験」の方がよいと思いますとお答えしております。

○福島座長 どうぞ。

○納屋専門委員 次の2)のところのお尋ねですが、予定出産日の前日まで投与を行うという記載の方がよろしかろうと考えております。

3つ目の留意事項に関しましては、このままでよいと考えております。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。まず、この名称ですが、江馬先生はいかがですか。

○江馬専門委員 催奇形性試験というのは、器官形成期投与試験を指して催奇形性試験と呼んでいたのをいまだに使っているようです。EPAでも農薬でも、投与期間が着床から妊娠末期までとなっているのですが、言葉として催奇形性試験という人がまだ結構いるのです。催奇形性試験は先ほど言いましたように本来、器官形成期投与試験を指している言葉だと思いますので、現状からすれば発生毒性試験、OECDは **pre-natal developmental toxicity** (出生前発生毒性) という言葉を使っていますので、出生前発生毒性試験か発生毒性試験かどちらの方がよろしいかと思えます。

検討事項の2)は、妊娠末期までの投与の方が現状にあっているのだと思えます。

3)の併合については、留意事項のままでよろしいかと思えます。

催奇形性試験の①②③の記載もこれでよろしいかと思えます。

○福島座長 江馬先生、②はどうですか。

○江馬専門委員 ②は検討事項の2)の方に合わせて出産予定日の前日までという表現にするということになると思えます。

○福島座長 わかりました。

そうしましたら、現段階では出生前発生毒性試験という呼び方にしていくということ。

10～17行目ですが、②のところの記載方法を検討事項のような書き方にすること
であります。

ほかに何かございますか。

○江馬専門委員 ガイドライン全体で骨子案というのをどのように運用するのかよく理解
していないのです。例えば新規に申請する場合はこれらの試験全てを要求するのか、ある
いは、とりあえず簡便な試験を実施していけば良いとするのか教えてください。化学物質
の化審法ならば、製造・輸入量によって必須の試験が変わってきます。ヨーロッパの化学
物質の届出制度も重量によって必須の試験が変わります。とりあえずの試験をして、最終
的には全部の試験を実施するというのを考えるのか、あるいは初めから全ての試験を実
施するのか。

農薬と同じように試験をすると、多分 20 億とか、30 億円の経費がかかると思います。
申請にそれほど経費のかかるような状況で添加物を開発する人がいるのかと疑問に思っ
ています。フルセットの試験を初めから要求するのは無理なのではないかと思うのです。

そうすると、例えば生殖発生毒性だと、反復投与と生殖毒性の併合試験とか、簡易生殖
試験というような試験法、あるいは先ほど納屋先生がおっしゃいましたけれども、1 世代
試験等の試験法があります。

ヨーロッパの化学物質の届出制度では試験施設のキャパシティー、資金、時間等が非常
にかかるというので、2 世代繁殖試験を 1 世代繁殖試験で済ませてしまおうという動きが
あります。とりあえず 2 世代繁殖試験を実施せずに 1 世代の結果に安全係数を追加する
とすれば、時間的、資金的にもかなり負担が少なくて済むということも考えてよいのかど
うかということをお聞きしたいのです。

○福島座長 事務局、その辺りはどうなのですか。

○角井課長補佐 この評価ガイドラインの作成に当たっての基本的スタンスというのは、
平成 15 年からやってきた今やっている評価のプラクティスをまず文書にしてみよう。要
すれば新たに整備しなければいけないところも整備していこうというスタンスだったか
と思います。

今やられている評価においては、例示がよいかわかりませんが、FDA がやってい
るようなコンサーンレベル I、II、III というものであまり懸念のレベルが高くないのであ
ればこの辺のデータセットでよいとか、懸念のレベルが高ければ先ほど話題にも出ました

ような子宮内暴露相の追加を必要とするとかといった、いわば入り口のところでこういう試験でいこうと判断できるような道筋というのは今まで日本の添加物の評価の中では、少なくとも平成8年厚生省ガイドラインでは書かれていないという状況であります。

他方、ポイントがそれてしまうのかもしれませんが、定義の御議論をいただいたときに、例えば3ページにございますが「毒性学的懸念の閾値（TTC）」といった用語も入れていただいていますので、そういうメリハリをつけてデータセットを求めていく、ないしは、ある程度入り口で何らかの暴露評価をしてしまうといった議論が必要であれば、そういう御指示があればこちらの方でそのための議論の時間の用意をさせていただこうかと思っております。

以上でございます。

○福島座長 要するに、この骨子案で述べた試験をすべてのものに対してすべてやるというのではなくて、いろいろなケースによってまた選択されていくという理解でよいのですか。

○角井課長補佐 そういったメリハリをつけていく必要がある。そのためにはではどういう判断基準でというようなことを議論する必要があるというのであれば、それはそれで外国の事例とかもありますので、例えばそういったものを用意させていただいて御議論を詰めていただくということも可能かと思えます。

まずはフルセットのデータを求めたときにどんな評価をするのかということ、4月までに御通読をいただいて、あとはそれをさらにどう運用していくかを、今、申し上げたような点を含めてする必要があるということであればあらためて御議論の時間を用意させていただこうかと思えます。

○福島座長 わかりました。江馬先生、そういうことでよいですか。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 ただ、確かにどこまでできるかということはあると思うのですが、我々としては基本線としてはできるだけ安全性を担保するデータを得ていくというのが基本だと思うのです。そこをどういうふうにか考えるかということは、この骨子案をつくった後に皆さん方に議論してもらおうということになると思います。

どうぞ。

○中江専門委員 でも、2ページの17～18行に「今後はこれに基づく評価を行うこととする」と記載されているので、このままだと江馬先生が先ほど言われた懸念が解消されないことになり得ますから、運用上そうでないこともあり得る含みを持たせるならば、先ほど

事務局がおっしゃったように含みのある文言を入れておかないとまずいのではないですか。

○福島座長 この辺り、海外の状況はどうなのですか。EFSAとか、FDAとか、EU。

角井さん、そこら辺りはどうなっていますか。

○角井課長補佐 今の御質問からそれてしまうかもしれないのですが、例えば6ページの「第5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方」の1の(1)は食品常在成分云々のところで、(2)は国際汎用添加物に関する書きぶりなのですけれども、(3)にある程度柔軟性を持たせるような文言を用意はしてありますので、必要があればこの辺をもう少し充実するという道もあるのかと思います。

○福島座長 どうぞ。

○中江専門委員 それは以前にこの部分を議論したときに多分その話もちよっと出たはずなのですが、今の話は15行目の真ん中の「等」のことをおっしゃっているのだと思うけれども、一応ここでは14~15行目にかけて(3)というのが何について言っているかを指定しているので、いかに「等」があったとしても、先ほどから江馬先生が御心配になっているような新規の化学物質に関してはこの「等」があるからこれでいこうというのは強引過ぎます。

ですから、先ほど申し上げたように、事務局が運用面で4月以降もう少し考えることにしましょうとおっしゃるのだったら、この文章の「等」を使うのではなしに、例えば(4)として別の項目を立てるなり、要するに運用のあいまい性というか、それを担保するような文章を入れておかないと、2ページの記載に従うと、この規程を使うということになってしまうので、第5の1の(1)、(2)、(3)以外のものは、新規のものについても全部の試験をしなければいけないということになってしまうわけです。

だから、文言をあいまいにと言うと言葉は悪いですがけれども、後で運用を変えられるような文言を入れておいた方がよいのではないかというのが私の先ほどの意見です。

○福島座長 そうしましたら、今、どこまで運用するかということについては、今日の議論の対象になっていませんので、そのことについて非常に重要だと思うのです。ですから、各先生方は一遍考えておいていただいて、それはそれでまた4月以降に議論したいと思います。

現段階においては、そのところについては一応、またペンディングというような形にして、このガイドラインの骨子としてその試験をやるとしたらどういう試験の内容かという議論についてこれまでどおりにいきたい。そして、運用ということについてはまた後日ということにしたいと思います。よいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうすると、催奇形性も済みました。ほかに何かございますか。納屋先生、これはもう一言、言っておきたいということはありませんか。

どうぞ。

○納屋専門委員 どうもありがとうございました。これで失礼させていただきます。

○福島座長 こちらもありがとうございました。

(納屋専門委員退室)

○福島座長 それでは、ないようでしたら、次に薬物動態試験について入りたいと思います。事前に今日は延長しますということをお願いしてありますので、5時30分になりましたけれども、もう少し時間をください。お願いいたします。

これは山添先生、頭金先生、どうでしょうか。ここについて御意見をいただきたいと思っています。10ページのところです。

○山添専門委員 検討項目のところで、主要な代謝物を見て体内動態を評価すべきということなのですが、これはヒトの医薬品については10%以上の代謝物が出れば基本的にその毒性まで見るとなってしまうのですが、添加物としての場合においては、事実上これをやることは非常に難しいと思います。

それよりも、どのくらい早く物質自身が体外に出ていきやすい物質に変わるのかどうかということがはっきりわかればよいのではないかと考えています。ということで、私はそこまで要求する必要はないかと思っています。

毒性が懸念される場合には、当然代謝物は見えない。項目の④についてはいると思いますが、そういうものは最初からは多分添加物にはならないと思うので、ここの項目にあるものは難しいかと思っています。ただ、最初から蓄積性が非常に高いものについては、動態をきちっと見ておく必要はあるかもしれません。

ただし、1つの問題は、消失の速度が遅く、蓄積性が懸念されるといったデータが何かから得られたデータかということで、代謝に関しては実験動物とヒトとではかなり違う場合があるので、そこのところは非常に難しい。ヒトでの代謝が本当に速やかにいくのかいかないのかということ予測することはかなり難しいので、その辺の考察が要るだろうと思います。

考察が不十分な場合には、むしろ今は市販でヒトの代謝酵素が売られていますので、ヒトの肝ミクロゾームも売られていますので、その代謝実験をしていただいた方がコスト的にも安いのではないかと考えております。

○福島座長 どうぞ。

○頭金専門委員 私も検討事項の①で数字を決めて、1%あるいは10%という辺で線を引いて評価すべきというのはなかなか難しいのではないかと思います。私の意見としましては、蓄積性が懸念されるものとか、毒性が懸念されるものについては代謝物についても動態を評価するという考え方がよろしいのではないかと思います。

また②につきましては、代謝物しか検出できないというものであれば、当然その動態について調べるということは合理的だと考えます。

以上です。

○福島座長 そうすると、①も一定割合以上含有するものということで適宜判断していくとするのか、もうこの項目は要らないと見た方がよいのか、その辺りはどうなのですか。

○山添専門委員 今回扱ったのは添加物ですから、もともと濃度的にはヒトの場合、数 $\mu\text{g/g}$ 以下にしかならないわけです。そうすると、この項目は要らないと思います。

○福島座長 わかりました。毒性の先生もどうですか。この辺りのところは頭金先生、いかがですか。もうむしろ削除。山添先生は添加物の場合はこういうことがあり得ないから必要ないでしょうということなのです。

○頭金専門委員 検討項目ではなくて、もともと(7)のところに「原則として、代謝物を同定、定量するとともに」という文言がありまして、ここでは基本的には代謝物も同定、定量するということになっているのです。そこであえて何%以上できたものについて同定しなさいと細かく指定するのはあまり意味がないのではないかと思いますという意見なのです。

○福島座長 ここで確かに(7)では、ヒトで特徴的に生ずる等が予想される場合は必要に応じて毒性試験を行うということなのですかね。山添先生はむしろ代謝物の毒性が懸念されるというのはあまりないのではないかと思いますという趣旨を言われたと思うのですが、やはり主要かどうかわかりませんが主要な代謝物の毒性が懸念されるということもあり得るのと違いますか。

○山添専門委員 はい。言葉がちょっと足りなかったと思いますが、代謝物で生体物質に反応性のあるものができる可能性は十分にあると思います。実際できていると思いますが、生体内の防御系のシステムで解毒されてしまう範囲にあるかどうか実際に添加物として使う量との問題だと思うのです。我々の細胞の中の解毒系と、そういうものの量が多ければ解毒系を超えてタンパクと反応して、それが抗体をつくる抗原性を持ったりすることになるわけでそのバランスなのですが、こと添加物に関しては量が少ないということで解毒系の方が勝るので、出る物質としてはそういう反応性のものが出る可能性は十分にある

のだけれども、少なくともこの範囲においては解毒系の方が勝っていて、代謝物に変換をされることを確認しておけばよい。

ある程度進んでくると、よほどの反応性があるような代謝物の場合については、専門家のところでそのものに本当に反応性があるかどうかについて追加の指示を出せば、それで済むのではないかと思います。最初から要求する必要はないかと思います。

○福島座長 そうしますと、あくまで代謝物に関しては（7）のままでよいということですが、特別な脚注など注を加える必要はないということですか。

○山添専門委員 そういうことです。逆に言うと、ヒトでの外挿性がむしろ成り立たないのが代謝のところの一番大きな特徴なので、先ほども言いましたけれども、ヒトのマイクロソームが1本数万円で買えますので、それでインキュベーションして測っていただいた方が、実験動物とほぼ同じような代謝プロファイルでしたということであれば動物実験のデータで安全性を評価できますと考えればよいのではないかと思います。

○福島座長 ちょっとくどいようですが、そうすると③ということはどうなのですか。先ほどこれはということをおっしゃったのですが、蓄積性が懸念されるものについて。

○山添専門委員 先生方はどうかわかりませんが、蓄積性があるというものを添加物にして大丈夫かといったときに、やはり毒性のところが一番変化が出るのだらうと思うのです。

通常、難代謝性物質というものは扱わないですね。脂肪組織にたまってしまうようなものから、そのところは添加物として何かの毒性がまず出てきてしまうので成り立たないので、そのところでわかるだらうということですが。

先ほども言いましたように、多分よほど実験動物とヒトとで代謝の能力が違って、ヒトだけに蓄積する可能性があるかもしれないという懸念はありますが、ヒトでの代謝をちゃんと事前にチェックしていただいて、実験動物とあまり変わらなければ考えなくてよいのではないかと思います。

○福島座長 わかりました。頭金先生、井上先生、どうなのですか。

○頭金専門委員 ②に関しては、実際に動態試験をやるときに代謝物しか検出されないというものに関しては代謝物動態試験のパラメーターを出すと思うので、これは残してはいかがかだと思いますけれども、どうでしょうか。

○福島座長 山添先生、いかがですか。

○山添専門委員 測ってくださる方が正確に評価をできますからやったださってよいのですが、「代謝の程度が著しく」ということで未変化体が見つからないということは、何になっているのかということをもっと知りたいわけですね。

実験動物でもそうですが、実際にその物質は代謝物でよいと思うのです。それと代謝経路がヒトと同じであればそれでよいのだと思うのです。結局、毒性は安全性の評価のために代謝を使っているわけですから、頭金先生のおっしゃるとおり、そのときはそれしかなければ測るよりしようがないので、それを測ればよいのではないかと思います。

○福島座長 そうすると、こういうことを謳っているかどうかということですがけれども、いちいち謳う必要はないのか、頭金先生の場合ですと一応こういうことは②ぐらいは謳っておいた方がよいのではないかと思います。後ろのところでその辺りはどうなのですか。

井上先生、何かありますか。

○井上専門委員 そういうことも含めて、例えば（５）のところで吸収、分布、代謝及び排泄の結果から、毒性試験において標的となり得る臓器を推察するということになりますね。ですから、化合物についての特性でそれぞれ考えて適切な対応をしましょうということがここに含まれているはずなのです。

ですから、あえて書かないでも、（７）も前半の「代謝物等を同定、定量するとともに」というのは既に（１）～（４）辺りで述べられているので、少し重複してくるので、そこはさらっとして行きたい。つまり、そういう意味では①～④は特に書かないでもよいかなと思います。

それで、必ず特殊な毒性所見が出てきたら、そのメカニズムを追いかける際に、やはり、ここに戻らなくてはいけないと思うのです。ですから、必ずや特殊なものについてはそういう検討をするでしょう。それで、もし、それをしていなかったら、この専門調査会が機能して、それをしなさいと指示をすればよい話ですね。ですから、既に前段の括弧の中で必要事項は言い切っていると私は感じました。

もう少し付け加えてよいですか。

○福島座長 どうぞ。

○井上専門委員 （２）のげっ歯類、非げっ歯類も、これは必ずしなくてはいけないものですか。げっ歯類でやります、それで、もう一種類は必ずイヌみたいなものでやりなさいとっておりますが、それは少し過重かなという気がします。

もう一つ、（６）のラセミ体の検討なのですがけれども、それもしなさいというのは現実、少し難しくないですか。そこら辺、私はわからないので。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 医薬品の場合には、別の化合物と見て両方やっていますから、多分、こ

ここに書いてきていると思います。場合によっては、片一方に毒性があるということは十分あり得るので、それが、どちらが残るのかということとは十分あり得ることですけれども、これがないと判断ができないのかどうかというほどの量を扱うのかどうかというところで、添加物でいいますと、先ほども言ったように、非常に少ないので、光学異性体に関していいますと、現実には問題となることは非常に少ないと思います。

それから、井上先生がおっしゃった動物の種の問題なのですが、これは非常に厄介で、私は、これはここに残しておこうかなと思った理由は、例えばスタチンはコレステロールを下げるために高血圧に使っていますね。あれはマウス、ラット、イヌ、ヒト、全部、代謝がまるっきり違うのです。それで結局、某社は落ちていますね。発売後に中止している一つの理由は、結果からいいますと、あれは極端に代謝系が違ったのです。

そういうことで、化合物によってはヒトで全く予想がつかない。それでヒトで投与した場合は血中濃度しか見ていなかった。そうしますと、代謝の pathway は、肝臓の中は読めていなかったわけですね。それで肝障害で落ちているわけです。そういうことがあり得るので、少なくとも種差があるのかどうかを見たいということです。2種類というのはそういう意味です。

○井上専門委員 わかりました。

○福島座長 ここのげっ歯類1種以上、それから、非げっ歯類1種以上というのは定番になって、今、山添先生が言われたように、種差を見るという目的がありますので、確かに大変かもわかりませんが、ここは皆さん、むしろ理解しているところだと思うのです。

本間先生、どうぞ。

○本間委員 1つだけ勉強させてください。

蓄積性というのは、どのぐらいの時間といたらよいのでしょうか、どのぐらいの概念ですか。

○山添専門委員 基本的には連続投与している間に、想定した濃度の中で体内の臓器、あるいは血中などに濃度が下がらないで上がっていくような場合を想定しています。

ですから、添加物に関していいますと、なかなか蓄積をするようなものは想定しにくいのですが、非常に脂溶性の物質の場合、血中から速やかに、ある脂肪組織、あるいは臓器、副腎とか、DDTなどはそうなのです。脂肪組織と副腎にたまってしまいうわけです。それで血中からは消えるのです。ですから、血中からは見えないのですけれども、そういう臓器にたまるというようなことがありますので、全体として見ていくということです。

○本間委員 わかりました。そうしますと、腸管から吸収されるというのが大前提ですね。

○山添専門委員 はい。

○本間委員 そうしますと、例えば変な多糖みたいなものとか、フェノールのポリマーみたいなものとか、早い話が、吸収されるかどうかはわからないけれども、腸管の表面にねっとり付いてなかなか出にくいというふうな対象物は、蓄積とは全く別の概念の対象物ということになりますね。

○山添専門委員 はい。そういうもの場合は、血中濃度なりが実際に吸収されているか、物が入っているかどうかを確認してもらっているわけですね。ですから、それがなければ、体内に残存はしていますけれども、多分、消化管とかいろいろなタンパクのものと一緒に脱落して、落ちていってしまうわけです。

○本間委員 いずれはですね。そうすると、その場合、例えばかなり長期にわたるような場合であったとしても、それは蓄積とはいわないということでしょうか。

○山添専門委員 ですけども、消化管の場合には、下部では特に腸内細菌が頑張ってくれてくれていますので、大体の場合には何らかの形で除去されてしまうので、そんなに長く残るといったことはないと思います。つまり、これまでオートラジオグラフィーでいろいろな切片を切っていった実験でも、消化管のところに投与から何日も経ってずっと残存するようなものはそんなにはないと思います。

○本間委員 ありがとうございます。

○福島座長 ほかにありますか。

そうしますと、今の御意見を聞いておりますと、(7)に「原則として、代謝物等を同定、定量するとともに」という、この「代謝物等を同定、定量するとともに」というのは、もう要らないのではないか。それで「原則として、ヒトで特徴的に生じる」等の場合は、「必要に応じて、毒性試験を行う。」というふうに修正したいと思います。

あと、検討事項の①～④に関しましては、(1)からの記載のところでも十分対応できるだろうということでもあります。

どうぞ。

○中江専門委員 (7)をそのように修正するのであれば、その文章は毒性試験に対する附則であって、ここの体内動態試験の附則ではなくなってしまうませんか。ですから、それをやることはかまわないのですけれども、そうしたら、場所を毒性試験の方に移す必要がありませんか。

○福島座長 それはそうですね。しかし、動態のところでも謳っておきたいですね。

○山添専門委員 今、よいことを言ってくださって、そのところで「ヒトで特徴的に生じる等の場合は、必要に応じて」というのは、それがまだわからないわけですね。実際、ヒトで特徴的に起きるかどうかが、我々は知らないわけですね。ですから、まず、ヒト特有の代謝物が存在するかどうかを調べるとともに、必要に応じて、その毒性学的考察を行うというふうに持っていったらどうですか。

○福島座長 要するに、あくまで体内動態の面から見て、存在の有無をきちっとまず見てみる。

○山添専門委員 見てみて、その結果に応じて毒性学的考察を行う。

○福島座長 ですから、毒性試験を行うのではなくて、まず考察を行う。

中江先生、よろしいですか。

○中江専門委員 はい。

○福島座長 また事務局の方で、どういう言葉がよいか、ここは整理してもらいます。

あとはよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ほかに、この体内動態試験のところでは御意見がありますか。

ないようでしたら、このような形にさせていただきます。

今日、検討した事項のところでは、そのほかに何かコメントはございますか。前にさかのぼって結構です。

よろしいですね。

そうしましたら、今日の意見を踏まえまして、事務局の方で修正してもらいます。あと、まだ残っている部分につきましては、引き続き、添加物の安全性評価指針のことでまだ残っているところがあると思いますので、それを事務局の方で進めてもらいます。それで、また先生方に審議してもらおうということでございます。

そういうことでよいですか。

○角井課長補佐 はい。

○福島座長 そうしましたら、今日のところの骨子案についての議論はこれまでにしたいと思います。澤田先生、どうもありがとうございました。

その他の議事について、何かありますか。

○角井課長補佐 報告が2点ございます。

1点目は、昨年1月から3月にかけて、53回、55回、56回に御審議をいただきましたウッドロジングリセリンエステルにつきまして、要請者から添加物の指定要請を取り下げ

る旨の申し出がございました。それで、厚生労働省より食品安全委員会に意見を求めたことについて取り下げるとの報告が、去る2月12日の食品安全委員会においてなされました。

2点目、67回の本専門調査会において御審議をいただきましたプロピオンアルデヒドにつきましては、審議の結果案を2月19日開催の食品安全委員会に御報告いたしまして、同日より30日間、広く一般の方からの御意見等の募集を開始しております。

以上でございます。

○福島座長 そうしましたら、全般について何かございますか。

特にないようでしたら、本日の「食品安全委員会添加物専門調査会」の議事を終了いたします。

次回の予定をお願いできますか。

○角井課長補佐 次回は、平成21年4月20日の月曜日、午後2時からを予定しております。よろしく申し上げます。

○福島座長 それでは、第69回の本専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。